



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00489**

(22) Data de depozit: **25/06/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/07/2019** BOPI nr. **7/2019**

(41) Data publicării cererii:
30/12/2015 BOPI nr. **12/2015**

(73) Titular:
• **STEFANACHE ALINA**,
STR. TITU MAIORESCU NR. 24C, BL. H3,
ET. 1, AP. 6, IAȘI, IS, RO;
• **ONISCU CORNELIU**, STR SF. LAZĂR
NR.1, BL GHICA VODĂ, SC 1B, ET 2, AP 7,
IASI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **STEFANACHE ALINA**,
STR. TITU MAIORESCU NR. 24C, BL. H3,
ET. 1, AP. 6, IAȘI, IS, RO;
• **ONISCU CORNELIU**, STR.SF.LAZĂR
NR.1, BL.GHICA VODĂ, SC.1 B, ET.2, AP.7,
IAȘI, IS, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 117318 B1; RO 109646 B1

(54) **SĂRURI DE LITIU ALE ACIZILOR
AMINOSULFONIL-CLORO-FENOXIACETICI,
ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA**



RO 130736 B1

1 Prezenta invenție se referă la sărurile de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxi-
2 acetici, utilizabile ca medicamente cu acțiune antidepresivă și la procedeul de obținerea a
3 acestora.

4 Este cunoscut faptul că derivații anorganici ai litiului, precum carbonatul de litiu, clorura
5 de litiu, bromura de litiu și fluorura de litiu sunt utilizate în practica medicală pentru tratarea
6 stărilor depresive și a tendinței de suicid (**Gielen M., Tiekink S., Metallo-Therapeutic Drugs
7 and Metal-Based Agent. The use of Metals in Medicine, John Willey, 2005, p. 3**).

8 De asemenea, este cunoscut faptul că sărurile de litiu ale unor acizi organici precum
9 citratul de litiu, orotatul de litiu, aspartatul de litiu sunt utilizate în practica medicală pentru trata-
10 rea depresiei și a altor afecțiuni ale sistemului nervos central (**Bach Inna, Otto Kumberger.
11 Chem. Ber. 123 (12), pp. 2276-2271, 1990.**)

12 Se cunoaște și procedeul de obținere a produselor menționate, bazat pe procesul de
13 salifiere a acizilor anorganici precum acidul clorhidric, bromhidric, fluorhidric, sulfuric și a acizilor
14 organici precum cel citric, orotic, aspartic cu hidroxid de litiu sau carbonat de litiu în soluție
15 apoasă urmată de distilarea azeotropă a apei cu solvenți organici precum toluenul,
16 diclormetanul, benzenul sau xilenul, și separarea produsului solid rezultat prin filtrare, purificare
17 și uscare.

18 Aceste săruri de litiu prezintă însă desavantaje majore datorită toxicității ridicate și a
19 dozelor mari la care se administrează produsele (**Pouze D. K., Brooks D. E., Journal of
20 Medical Toxicology, 3(2), 61, 2007**). Din această cauză, problema medicamentelor pe bază
21 de litiu este de mare actualitate, urmărindu-se găsirea suportului pentru ionul de litiu care să
22 reducă toxicitatea și să mărească eficacitatea acestor medicamente antidepresive.

23 De asemenea, procedeul de obținere a derivaților de litiu cunoscuți necesită multe
24 etape, randamente reduse, consum mare de substanțe și ape reziduale impurificate cu solvenți
25 organici, care impun măsuri suplimentare de protecție a mediului.

26 Este cunoscut, din brevetul **RO 117318 B**, un procedeu de preparare a clorhidratului de
27 2-clor-4-dimetil-amido-sulfonil-fenoxiacetat de N,N-dimetilaminoetanol, care constă în
28 transesterificarea esterului 2-clor-4-dimetilamido-sulfonil-fenoxiacetat cu N, N-dimetilamino-
29 etanol la 100°C, timp de 4 h, în prezența N,N-dimetilaminoetoxidului de sodiu, drept catalizator,
30 după care esterul uleios rezultat se separă din mediul de reacție, se extrage și se anhidriază
31 cu benzen la temperatura de până la 10°C, apoi se tratează soluția benzenică anhidră cu acid
32 clorhidric gazos, la rece, produsul final fiind purificat prin recristalizare dintr-un amestec de
33 etanol și dimetilformamidă.

34 **RO 109646 B1** se referă la un procedeu de obținere a sărurilor acizilor fenoxiacetici
35 sulfonamidați, care constă în transformarea acizilor fenoxiacetici sulfonamidați în săruri de litiu,
36 sodiu, potasiu, amoniu sau magneziu prin reacția cu carbonați, bicarbonați sau hidroxizi de litiu,
37 sodiu, potasiu, amoniu sau magneziu în mediu de alcool, benzen, toluen, xileni, diclormetan,
38 cloroform sau direct în soluții apoase. Separarea din solvent se face pe baza insolubilității sau
39 prin distilarea azeotropă a apei, urmată de filtrare și uscare, sau, dacă se face direct soluția
40 apoasă, aceasta se utilizează ca atare.

41 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unui procedeu de
42 sinteză avantajos pentru sinteza de noi săruri de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-
43 fenoxiacetici cu acțiune antidepresivă, cu toxicitate redusă și efecte terapeutice ridicate.

44 Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele menționate prin aceea că soluții
45 alcoolice de acizi aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici sunt tratate cu soluții alcoolice de metoxid
46 de litiu într-un raport volumetric de 2:1 până la 5:1, de preferință 3:1, la temperaturi de
47 20...40°C, timp de 1...1,5 h sub agitare, după care masa de reacție se răcește la 10...15°C,

RO 130736 B1

menținându-se 2 h pentru cristalizarea sărurilor formate care se separă prin filtrare, se spală pe filtru cu acetonă, apoi se usucă la 30...32°C, obținându-se săruri de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici pure cu randament de 96...98%. 1
3

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- obținerea de noi săruri ale litiului cu acizi aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici, caracterizate prin toxicitate redusă și acțiune antidepresivă eficientă; 5

- tehnologie nepoluantă și ușor de realizat; 7

- consumul redus de materiale, calitatea superioară a produselor obținute și prețul de cost redus constituie avantajele economice oferite de invenție. 9

Prin utilizarea pentru sinteza sărurilor de litiu ionic cu acțiune antidepresivă, a acizilor amidosulfonil-cloro-fenoxiacetici care se caracterizează prin lipsa de toxicitate și acțiune antitidepresivă (Oniscu, 1995 și 1999), se asigură un efect sinergic cu acțiune antidepresivă superioară efectului produs numai de ionii de litiu. În acest fel, se reduce doza de medicament, se reduc efectele toxice și crește eficacitatea antidepresivă. 11
13

În continuare, se prezintă 2 exemple de realizare a procesului de obținere și caracterizare a sărurilor acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici. 15

Exemplul 1 17

Obținerea 2-aminosulfonil-4-cloro-fenoxiacetatului de litiu

Într-un reactor de sticlă de 500 ml prevăzut cu refrigerant, agitator, termometru de control, pâlnie de picurare, montat pe baie cu temperatură reglabilă, se introduce 30 g hidroxid de litiu anhidru peste care se adaugă, prin pâlnia de picurare, 300 ml alcool metilic anhidru. Se fixează temperatura la 32°C și se pornește agitarea și sistemul de încălzire. Masa de reacție se menține sub agitare timp de 3 h la această temperatură, după care se ridică temperatura la 40°C și se continuă agitarea încă 6 h. În final, soluția de metoxid de litiu obținută se răcește la 20°C. 19
21
23
25

În paralel, se prepară soluția de acid 2-aminosulfonil-4-cloro-fenoxiacetic în alcool etilic/metilic absolut prin dizolvarea, într-un reactor de sticlă de 250 ml montat într-o baie prevăzută cu sistem de încălzire-răcire, a 26,5 g acid în 50 ml alcool etilic/metilic absolut. Se agită masa obținută până la dizolvarea acidului, după care se adaugă sub agitare, în timp de 45 min, 25,3 ml din soluția de metoxid de litiu obținută mai sus. Masa de reacție se încălzește pentru perfectarea reacției la 35...40°C timp de 1 h, după care se răcește la 10...15°C și se lasă în repaus la 5...6°C, pentru cristalizarea sării de litiu formate. În final, se filtrează faza solidă obținută, se spală pe filtru cu acetonă și se usucă. Rezultă 26,5 g 2-aminosulfonil-4-cloro-fenoxiacetat de litiu. Randament 97,8%. 27
29
31
33

Exemplul 2 35

Obținerea 4-aminosulfonil-2-cloro-fenoxiacetatului de litiu

În acest exemplu, se reproduce procedeul menționat mai sus, folosind însă acidul 4-aminosulfonil-2-cloro-fenoxiacetic, și rezultând 4-aminosulfonil-2-cloro-fenoxiacetat de litiu cu randament de 98%. 37
39

RO 130736 B1

Revendicări

1

3

1. Procedeul de preparare a sărurilor de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici, **caracterizat prin aceea că** soluții alcoolice de acizi aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici sunt tratate cu soluții alcoolice de metoxid de litiu într-un raport volumetric de 2:1 până la 5:1, de preferință 3:1, la temperaturi de 20...40°C, timp de 1...1,5 h, sub agitare, după care masa de reacție se răcește la 10...15°C, menținându-se 2 h pentru cristalizarea sărurilor formate care se separă prin filtrare, se spală pe filtru cu acetonă, apoi se usucă la 30...32°C, obținându-se produsul pur cu randament de 96...98%.

9

11

2. Săruri de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici cu acțiune antidepresivă obținute prin procedeul definit în revendicarea 1, **caracterizate prin aceea că** au în structura chimică resturi de acizi aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici și litiu ionic biologic activ.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 277/2019